

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

0 162 395
A2

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 85105839.6

51 Int. Cl.⁴: C 07 D 501/46

22 Anmeldetag: 13.05.85

30 Priorität: 22.05.84 DE 3419015

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.11.85 Patentblatt 85/48

64 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI SE

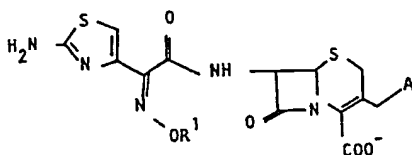
71 Anmelder: BAYER AG
Konzernverwaltung RP Patentabteilung
D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

72 Erfinder: Angerbauer, Rolf, Dr.
Sternalerweg 29
D-5600 Wuppertal 1(DE)

72 Erfinder: Kinast, Günther, Dr.
Am Eckbusch 15a
D-5600 Wuppertal 1(DE)

54 Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinen.

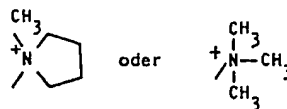
57 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinen der allgemeinen Formel (I)



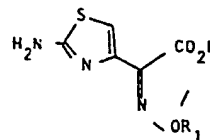
in der
R¹ einen C₁-C₆-Alkyl-Rest darstellt, der geradkettig, verzweigt,
cyclisch und auch ungesättigt sein kann
und
A einen Pyridiniumrest



bedeutet, der ein oder mehrfach substituiert sein kann
oder einen Rest der Formel



darstellt,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Säure der allgemeinen Formel II

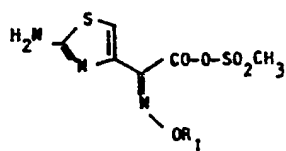


(II)

mit Methansulfonsäurechlorid in ein Anhydrid III

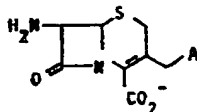
./...

EP 0 162 395 A2



(iii)

Überführt und diese mit einem 7-Aminoccephalosporonat der allgemeinen Formel IV



(iv)

umsetzt, wobei R¹ und A in Formel II, III und IV die oben angegebene Bedeutung haben.

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

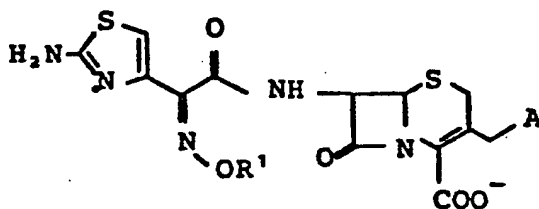
5090 Leverkusen, Bayerwerk

Konzernverwaltung RP
Patentabteilung

Ad-klu/c

Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
bekannter Cephalosporine der allgemeinen Formel I,



(I)

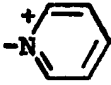
die u.a. in EP 64 740
 EP 74 645
 DE-OS 33 11 300
 US-PS 4 406 899

genannt sind und in denen

R¹ einen C₁-C₆-Alkyl-Rest darstellt, der geradkettig,
verzweigt, cyclisch und auch ungesättigt sein kann

Le A 23 061 - Ausland

und

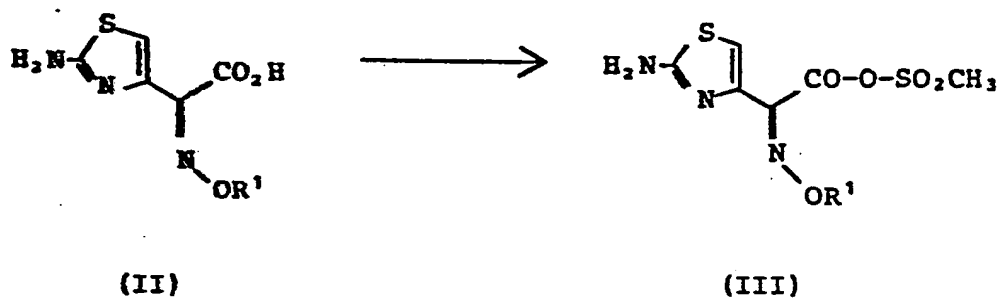
A einen Pyridiniumrest  bedeutet, der ein- oder mehrfach substituiert sein kann

5 oder einen Rest der Formel

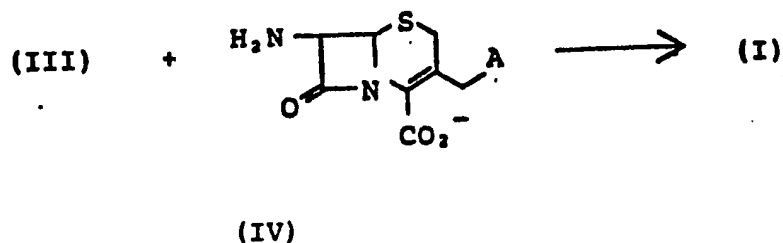


darstellt.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine
Säure der allgemeinen Formel II, mit Methansulfon-
10 säurechlorid in das gewünschte Anhydrid III überführt
und dieses mit einem 7-Aminocephalosporanat der all-
gemeinen Formel IV umsetzt, wobei A die oben genannte
Bedeutung hat.



15



Die gemischten Anhydride werden hergestellt, indem man die Carbonsäure der Formel II und 1-1,1 Äquivalent eines
 5 Amins in einem Lösungsmittel löst und mit 1-1,2 Äquivalenten Methansulfonsäurechlorid reagieren läßt.

Als Lösungsmittel eignen sich alle Solventien, die unter den Reaktionsbedingungen stabil sind, wie z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Aceton,
 10 Methylenchlorid, Chloroform, Dimethylformamid oder Gemische derselben.

Als Amine eignen sich tertiäre Amine wie z.B. Triethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, Ethyldiisopropylamin, sterisch gehinderte sekundäre Amine wie z.B. Diisopropylamin oder Gemische dieser Amine.
 15

Die Reaktionstemperatur kann zwischen -80°C und Raumtemperatur liegen, wobei tiefe Temperaturen besonders bei Verwendung von Dimethylformamid von Vorteil sind.

Für die nachfolgende Umsetzung des gemischten Anhydrids
 20 III mit 7-Aminocephalosporanaten IV ist es aus Löslichkeitsgründen vorteilhaft, die Anhydride III in Dimethyl-

formamid bei -40 bis -60°C und einer Reaktionsdauer von 0,2 bis 24 h, bevorzugt 0,5-2 h, herzustellen und die erhaltene Lösung des gemischten Anhydrids III direkt mit einer Lösung von 0,5-2,0 Äquivalenten der 7-Amino-
5 cephalosporanate IV in einem geeigneten Lösungsmittel und einer geeigneten Base zu den gewünschten Produkten I umzusetzen.

Für die genannte Umsetzung von III und IV nach I werden die 7-Aminocephalosporanate IV aus Löslichkeitsgründen
10 in einem polaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Diglyme oder Wasser, bevorzugt in Wasser gelöst. Die Lösungen von III und von IV und die Base werden bei einer geeigneten Temperatur zusammen-
gegeben und bis zum Ende der Reaktion kräftig gerührt.

15 Als Base können die oben genannten tertiären und sterisch gehinderten sekundären Amine dienen, die mit 1-2,5 Äquivalenten, bezogen auf das Anhydrid III, eingesetzt werden. Bevorzugt wird Triethylamin verwendet. Als Base können aber auch anorganische Basen wie NaOH, KOH,
20' NaHCO_3 oder K_2CO_3 und deren wässrige Lösungen verwendet werden. Der pH sollte während der Reaktion über 7 liegen und kann je nach Stabilität des Endproduktes I kurzzeitig bis an 12 heranreichen. Höhere pH-Werte beschleunigen die Reaktion.

25 Die Reaktionstemperatur liegt zwischen -50°C und +50°C, wobei bei Umsetzungen bei pH-Werten über 9 Reaktions-
temperaturen unter 0°C bevorzugt sind.

Die Reaktionsdauer hängt von der Reaktionstemperatur und dem pH-Wert ab und liegt zwischen wenigen Minuten und mehreren Stunden. Im allgemeinen ist die Umsetzung bei Temperaturen von -20 bis 0°C und einem pH von etwa 9 nach 5 bis 20 Minuten beendet.

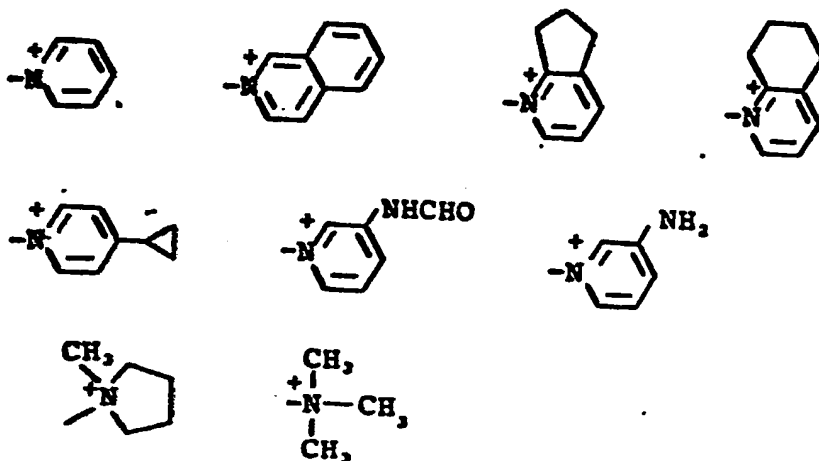
Die Aufarbeitung hängt von den Eigenschaften der Ausgangsverbindungen II und IV, des verwendeten Amins und der Basen und von den Eigenschaften der Produkte I ab. Im allgemeinen lassen sich die Produkte I nach Zugabe einer Säure und die entsprechenden Salze der Produkte I mit einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Aceton, Ethanol oder Isopropanol aus der Reaktionslösung ausfällen oder auskristallisieren.

15 Besonders bevorzugt werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren Verbindungen der Formel I hergestellt, in denen

R1 eine Methylgruppe darstellt

und

A für einen Rest der Formel



steht.

- 5 Das beschriebene Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I hat den Vorteil daß
 1. die Aminogruppe in II nicht geschützt werden muß
 2. die Z-konfigurierte N^{OR^1} -Gruppierung nicht zur unerwünschten E-Konfiguration isomerisiert
- 10 3. das zur Aktivierung der Carbonsäuren II verwendete Reagenz Methansulfonsäurechlorid billig und gut handhabbar ist
4. die Reaktion von III mit IV durch Variation der Reaktionsbedingungen gut zu kontrollieren ist
- 15 5. und auch in wässrigen Systemen durchzuführen ist, was aus Löslichkeitsgründen der Verb. IV besonders vorteilhaft ist

6. die Abtrennung der bei der Reaktion von III mit IV entstehenden Methansulfonsäure keine Probleme bereitet
7. die Reaktionsausbeuten an gewünschtem Produkt I sehr hoch liegen.

Beispiel 1

78-[-(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-7-3-pyridiniummethyl-3-cephem-4-carboxylat

- 37.66 g (0.187 Mol) 2-Aminothiazol-4-yl-methoxyiminoessigsäure und 34.2 ml (0.196 Mol) Ethyldiisopropylamin werden in 160 ml Dimethylformamid gelöst, auf -60°C abgekühlt und 15.1 ml (0.196 Mol) Methansulfonsäurechlorid hinzugegeben. Es wird 40 min. bei -60 bis -50°C gerührt und man gibt die Lösung in einem Guß zu einer auf 0°C vorgekühlten Lösung von 50 g (0.149 Mol) 7-Amino-2-pyridiniummethyl-2-cephem-3-carboxylat x 1 HCl x 1 H₂O und 55 ml (0.40 Mol) Triethylamin in 54 ml Wasser und rührt 10 Minuten sehr kräftig ohne Kühlung. Dann wird der Ansatz in 7.5 l Aceton eingetragen, der Niederschlag abgesaugt, mit Aceton und Methylenchlorid gewaschen und getrocknet. Man erhält 66 g (96 %) des gewünschten Produktes, das durch Lösen in 64 ml konzentrierter Salzsäure und Zugabe von 64 ml 2N Salzsäure und 250 ml Isopropanol in ein kristallines Dihydrochlorid überführt werden kann. Ausbeute an Dihydrochlorid: 60 g (76 %).

¹H-NMR (D₂O)

- δ (ppm) = 9.04 (2H, d, J=7 Hz, H-2,6-Py); 8.68 (1H, m, H-4-Py); 8.19 (2H, m, H-3,5-Py); 7.18 (1H, s, Thiazol); 5.93 (1H, d, J=5 Hz, H-7-Lactam); 5.89 (1H, d, J=15 Hz, CH₂-Py); 5.49 (1H, d, J=15 Hz, CH₂-Py); 5.39 (1H, d, J=5 Hz, H-6-Lactam); 4.10 (3H, s, OCH₃); 3.82 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂); 3.43 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂).

Le A 23 061

Beispiel 2

78-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat

719 mg (3.58 mmol) (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäure werden unter Stickstoff bei Raumtemperatur in 4.5 ml absol. Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 230 µl N-Ethyldiisopropylamin, 250 µl Tripropylamin und 310 µl Tributylamin wird auf -50°C gekühlt. 290 µl Mesylchlorid werden zugegeben und die Lösung wird 30 Minuten bei -50°C gerührt. Anschließend wird diese Lösung schnell zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 900 mg (2.6 mmol) 7-Amino-3-(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat (x HCl) in 1.4 ml Wasser und 1.4 ml Triethylamin gegeben. Nach 5 Minuten wird die Reaktionslösung auf 400 ml Aceton gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und über Adsorberharz HP 20 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser 5/95).

Ausbeute: 909 mg (63 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9.61 (1H, d, J=9 Hz, NH); 7.27 (2H, s, NH₂); 6.74 (1H, s, Aminothiazol); 5.65 (1H, dd, J=9 Hz, J=5 Hz, H-7); 5.13 (1H, d, J=5 Hz, H-6); 5.02 (1H, d, J=13 Hz, CH₂-Pyrrol.); 3.91 (1H, d, J=13 Hz, CH₂-Pyrrol.); 3.84 (3H, s, OCH₃); 3.82 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂); 3.44 (4H, m,

Le A 23 061

Pyrrol.); 3.32 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂);
 2.92 (3H, s, CH₃⁺N-); 2.08 (4H, m, Pyrrol.).

Beispiel 3

7B-(7)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido
 5 -3-(trimethylammonium)methyl-3-cephem-4-carboxylat

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 2 aus (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäure und 7-Amino-3-(trimethylammonium)-methyl-3-cephem-4-carboxylat.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

10 δ (ppm) = 9.62 (1H, d, J=9 Hz, NH);
 7.27 (2H, bs, NH₂); 6.75 (1H, s, Thiazol);
 6.66 (1H, dd, J=9 Hz, J=5 Hz, H-7-Lactam);
 5.16 (1H, d, J=5 Hz, H-6-Lactam); 5.01
 (1H, d, J=14 Hz, CH₂-Ammon.); 3.91 (1H, d,
 15 J=14 Hz, CH₂-Ammon.); 3.84 (3H, s, OCH₃);
 3.83 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂); 3.29 (1H, d,
 J=18 Hz, S-CH₂); 3.00 (9H, s, ⁺N-).

Beispiel 4

78-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-7-
3-(4-cyclopropylpyridinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 2 aus (Z)-2-
 5 (2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäure und 7-
 Amino-3-(4-cyclopropyl-pyridinium)methyl-3-cephem-4-
 carboxylat.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

10 δ (ppm) = 9.51 (1H, d, J=9 Hz, NH); 9.22 (2H, d,
 H=6 Hz, H-2,6-Py); 8.81 (2H, d, J=6 Hz,
 H-3,5-Py); 7.20 (2H, bs, NH₂); 6.68
 (1H, s, Thiazol); 5.62 (1H, dd, J=9 Hz,
 J=5 Hz, H-7-Lactam); 5.53 (1H, d, J= 13 Hz,
 CH₂-Py); 5.03 (1H, d, J=5 Hz, H-6-Lactam);
 15 4.93 (1H, d, J=13 Hz, CH₂-Py); 3.78 (3H,
 s, OCH₃); 3.49 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂);
 2.98 (1H, m, Cycloprop.); 1.37 (2H, m,
 Cycloprop.); 1.11 (2H, m, Cycloprop.).

Beispiel 5

78-(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamid-7-3-isochinolinium-3-cephem-4-carboxylat

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 2 aus (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäure und 7-Amino-3-isochinolinium-3-cephem-4-carboxylat.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

<p>10</p> <p>15</p> <p>20</p>	<p>δ (ppm) =</p> <p>10.24 (1H, s, H-1-Isochin.); 9.51 (1H, d, J=9 Hz, NH); 9.42 (1H, d, J=8 Hz, H-3-Isochin.); 8.59 (1H, d, J=7 Hz, Isochin.); 8.48 (1H, d, J=8 Hz, Isochin.); 8.30 (1H, m, Isochin.); 8.25 (1H, m, Isochin.); 8.06 (1H, m, Isochin.); 7.19 (2H, bs, NH₂); 6.68 (1H, s, Thiazol); 5.72 (1H, d, J=14 Hz, CH₂-Isochin.); 5.65 (1H, dd, J=9 Hz, J=5 Hz, H-7-Lactam); 5.21 (1H, d, J=14 Hz, CH₂-Isochin.); 5.06 (1H, d, J=5 Hz, H-6-Lactam); 3.76 (3H, s, OCH₃); 3.53 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂); 3.16 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂).</p>
-------------------------------	--

Beispiel 6

7B-[7(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(2,3-cyclopentenopyridinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 2 aus (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäure und 7-Amino-3-(2,3-cyclopentenopyridinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9.57 (1H, d, J=8 Hz, H-6-Py); 9.29 (1H, d, J=7 Hz, NH); 8.37 (1H, d, J=8 Hz, H-4-Py); 7.91 (1H, m, H-5-Py); 7.24 (2H, bs, NH₂); 6.71 (1H, s, Thiazol); 5.65 (1H, dd, J=7 Hz, J=5 Hz, H-7-Lactam); 5.47 (1H, d, J=14 Hz, CH₂-Py); 5.22 (1H, d, J=14 Hz, CH₂-Py); 5.05 (1H, d, J=5 Hz, H-6-Lactam); 3.80 (3H, s, OCH₃); 3.40 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂); 3.39 (2H, m, Py-CH₂); 3.12 (3H, m, Py-CH₂, S-CH₂); 2.21 (2H, m, -CH₂-).

Beispiel 7

7B-(7E)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido7-3-(5,6,7,8-tetrahydrochinolinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat

- 5 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 2 aus (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäure und 7-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydrochinolinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

- 10 δ (ppm) = 9.63 (1H, d, J=9 Hz, NH); 9.28 (1H, d, J=7 Hz, H-6-Py); 8.32 (1H, d, J=8 Hz, H-4-Py); 7.94 (1H, m, H-5-Py); 7.31 (2H, bs, NH₂); 6.75 (1H, s, Thiazol); 5.69 (1H, dd, J=9 Hz, J=5 Hz, H-7-Lactam); 5.48 (1H, d, J=14 Hz, CH₂-Py); 5.36 (1H, d, J=14 Hz, CH₂-Py); 5.09 (1H, d, J=5 Hz, H-6-Lactam); 3.83 (3H, s, OCH₃); 3.42 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂); 3.17 (2H, m, Py-CH₂); 3.14 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂); 2.97 (2H, m, Py-CH₂); 1.91 (2H, m, -CH₂-); 1.79 (2H, m, -CH₂-).

Beispiel 8

7B-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-7-
3-(3-formamidopyridinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 2 aus (Z)-2-
5 (2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäure und 7-Amino-3-(3-formamidopyridinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

10 δ (ppm) = 9.67 (1H, s, H-2-Py); 9.58 (1H, d, J=9 Hz, NH); 9.24 (1H, d, J=7 Hz, H-6-Py); 8.74
1H, d, J=8 Hz, H-4-Py); 8.54 (1H, s, CHO); 8.13 (1H, m, H-5-Py); 7.24 (2H, bs, NH₂); 6.72 (1H, s, Thiazol); 5.73 (1H, d, J=14 Hz, CH₂-Py); 5.68 (1H, dd, J=9 Hz, J=5 Hz, H-7-Lactam); 5.24 (1H, d, J=14 Hz, CH₂-Py); 5.09 (1H, d, J=5 Hz, H-6-Lactam); 3.80 (3H, s, OCH₃); 3.55 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂); 3.15 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂).

Beispiel 9

7B-/[Z]-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido-7-
3-(3-aminopyridinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat

520 mg (1 mmol) 7B-/[Z]-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido-7-3-(3-formamidopyridinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat werden in 6 ml Methanol suspendiert und durch Zugabe von 0.4 ml konz. Salzsäure in Lösung gebracht. Nach 5 h wird das Methanol im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen. Mit Ionenaustauscher MP 62 wird neutralisiert und dann gefriergetrocknet.

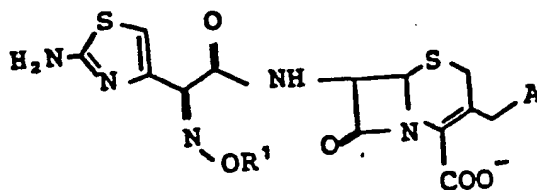
Ausbeute: 350 mg (71 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9.51 (1H, d, J= 9 Hz, NH); 8.52 (1H, s, H-2-Py); 8.44 (1H, d, J=7 Hz, H-6-Py); 7.71 (1H, dd, J=7 Hz, J=8 Hz, H-5-Py); 7.63 (1H, d, J=8 Hz, H-4-Py); 7.26 (2H, bs, NH₂); 6.83 (2H, bs, NH₂); 6.72 (1H, s, Thiazol); 5.62 (1H, dd, J=9 Hz, J=5 Hz, H-7-Lactam); 5.60 (1H, d, J=13 Hz, CH₂-Py); 5.09 (1H, d, J=5 Hz); 5.08 (1H, d, J=13 Hz, CH₂-Py); 3.81 (3H, s, OCH₃); 3.53 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂); 3.07 (1H, d, J=18 Hz, S-CH₂).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinen
der allgemeinen Formel (I)



5

(I)

in der

R^1 einen C_1 - C_6 -Alkyl-Rest darstellt, der geradkettig, verzweigt, cyclisch und auch ungesättigt sein kann

10

und

A einen Pyridiniumrest $-\overset{+}{N} \text{ (Pyridinring) }$ bedeutet, der ein- oder mehrfach substituiert sein kann

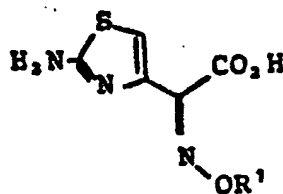
oder einen Rest der Formel



15

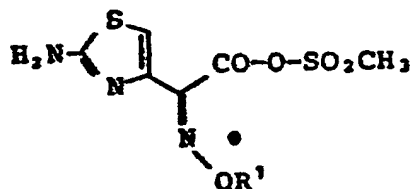
darstellt,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Säure der allgemeinen Formel II



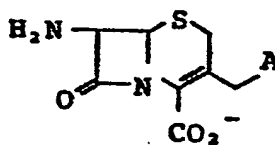
(II)

mit Methansulfonsäurechlorid in ein Anhydrid III



(III)

überführt und dieses mit einem 7-Aminocephalosporonat der allgemeinen Formel IV

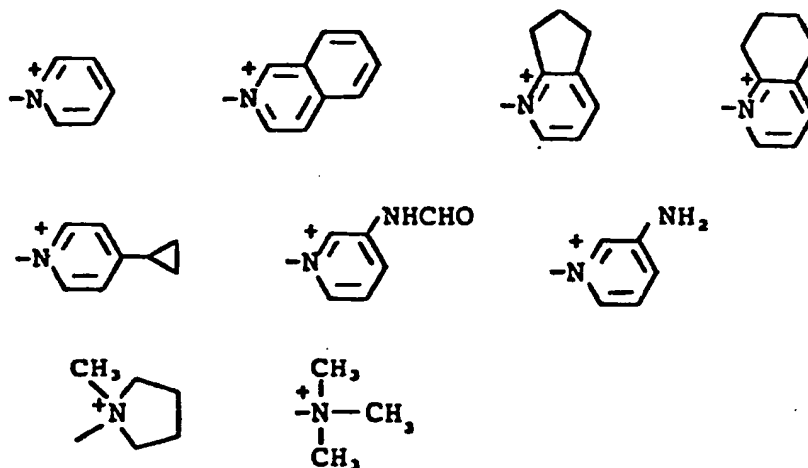


(IV)

umsetzt, wobei R^1 und A in Formel II, III und IV die oben angegebene Bedeutung haben.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 eine Methylgruppe darstellt und A für einen Rest der Formeln

5



steht.

- 10 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man das Anhydrid der Formel III herstellt durch Lösen von 1 bis 1,1 Äquivalent eines Amins und der Carbonsäure der Formel II in einem Lösungsmittel und Umsetzung mit 1 bis 1,2 Äquivalenten Methansulfonsäurechlorid.
- 15

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,
daß man die Umsetzung in Diethylether, Tetrahydro-
furan, Acetonitril, Aceton, Methylenchlorid, Chloro-
form, Dimethylformamid oder ein Gemischen dieser
Lösungsmittel durchführt.
- 5
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,
daß man als Amin Triethylamin, Tripropylamin, Tri-
butylamin, Ethyldiisopropylamin, Diisopropylamin
oder Gemische dieser Amine einsetzt.
- 10
6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,
daß man die Umsetzung bei Temperaturen zwischen
-80°C und Raumtemperatur durchführt.
- 15
7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man die Umsetzung des Anhydrids der
Formel III mit einem 7-Aminocephalosporanat der
Formel IV in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid,
Diglyme oder Wasser in Gegenwart einer Base durch-
führt.
- 20
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
daß man die Reaktion in Gegenwart von Triethyl-
amin, NaOH, KOH, NaHCO₃ oder K₂CO₃ durchführt.
9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
daß man die Reaktion bei -50°C bis +50°C durch-
führt.

10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
daß man die Reaktion bei pH Werten ≥ 9 und Tempera-
turen $\leq 0^{\circ}\text{C}$ durchführt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.